



Progetto della Rete Italiana Screening Polmonare

Dr. Ugo Pastorino, Direttore, UOC Chirurgia Toracica,
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori,
Via Giacomo Venezian 1, 20133, Milano
Email: ugo.pastorino@istitutotumori.mi.it

Anno accademico 2020

Corso di Rivalidazione manageriale

“Lo sviluppo della sanità tra sfide e cambiamenti”

ÉCOLE 19001/AE

AUTORE

Dr. Ugo Pastorino, Direttore, UOC Chirurgia Toracica,
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori,
Via Giacomo Venezian 1, 20133, Milano
Email: ugo.pastorino@istitutotumori.mi.it

Guida breve all'editing secondo stili pre-impostati

Per utilizzare questo modello di documento è sufficiente posizionarsi nelle diverse sezioni e sostituire il testo di esempio con il proprio.

I numeri di pagina sono pre-ordinati e verranno aggiornati automaticamente.

Nelle pagine che seguono è stato impostato un esempio di documento nelle sue distinte parti: titolo, autori, paragrafi di testo, tavole, figure, riferimenti bibliografici. I testi utilizzati hanno esclusivamente uno scopo dimostrativo e possono essere modificati a seconda delle esigenze.

Qualora si ritenga utile comporre un indice delle parti del documento, può essere utilizzata la struttura appositamente predisposta. Essa si aggiorna posizionandosi sull'indice e tramite il tasto destro del mouse, attivando la voce "Aggiorna campo": in tal modo si aggiorna la numerazione. Se si ritiene di intervenire sui titoli dei paragrafi, per aggiornare l'indice è sufficiente utilizzare l'opzione "Aggiorna intero sommario".

In caso di stampa su carta, occorre selezionare dal menu di Word a sinistra, la funzione Stampa e, in seguito, il menu "Proprietà stampante", la voce Layout e, infine, attivare la voce "Libretto" (stampa fronte/retro).

INDICE

INDICE.....	4
INTRODUZIONE	5
OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO RISP.....	7
METODOLOGIA ADOTTATA.....	9
Centri partecipanti	9
Modalità di reclutamento in italia.....	10
Criteri di inclusione.....	10
Criteri di esclusione	10
Coordinamento nazionale	10
DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO.....	13
DESCRIZIONE DEL PROGETTO E DELLE SUE FASI.....	14
5.1 Arruolamento dei soggetti	14
5.2 Centri partecipanti	14
3.1.2 <i>Strategia di reclutamento e cronoprogramma delle principali milestones</i>	14
COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE.....	16
RISULTATI ATTESI	18
BIBLIOGRAFIA	19

INTRODUZIONE

Il fumo di tabacco è la più importante causa di morte evitabile in tutti i paesi ad alto reddito, compresa l'Unione Europea e l'Italia [1]: secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ogni anno nel mondo il consumo di tabacco causa circa 6 milioni di decessi l'anno, che, in assenza di contromisure efficaci, sono destinati a raggiungere gli 8 milioni entro il 2030 [2]. Il fumo aumenta di 10 volte il rischio di morire di enfisema, raddoppia quello di avere un ictus e aumenta da due a quattro volte quello di essere colpiti da un infarto [3]. Inoltre, le sostanze cancerogene contenute nel fumo sono responsabili di circa il 90% dei tumori polmonari, ma anche della maggioranza dei tumori del cavo orale, laringe e vescica [4]. Pertanto, le principali cause di morte attribuibili al fumo di tabacco sono i tumori, le malattie cardiovascolari e le malattie respiratorie. Oltre un terzo dei morti attribuiti al fumo è compreso tra i 35 ed i 69 anni di età [5]. Infine, non bisogna trascurare l'impatto economico del fumo. Per curare le conseguenze di questa abitudine, nel 2010 in Italia sono stati spesi (solo in costi sanitari, per non parlare di quelli sociali e umani) circa 7,5 miliardi di euro. Nonostante nel corso degli ultimi decenni l'informazione relativa agli effetti del fumo di tabacco sulla salute sia cresciuta, in Italia fumano ancora circa 11 milioni di persone (pari al 26% degli uomini e 17% delle donne), secondo i dati più aggiornati delle indagini condotte dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con l'Istituto Mario Negri e la DOXA [6].

I risultati a lungo termine di tre studi randomizzati condotti negli USA, in Europa e in Italia (NLST, NELSON, MILD), hanno dimostrato che lo screening con CT torace a basse dosi (LDCT, low dose computed tomography) nei forti fumatori può ottenere una riduzione della mortalità per cancro polmonare compresa tra il 20% e il 39%, secondo la durata dell'intervento [7-9]. In particolare è stato dimostrato che lo screening mediante CT può ridurre significativamente la mortalità per tumore polmonare dell'8-26% per gli uomini e del 26- 61% nelle donne [10 e 11]. Alla luce di queste evidenze, e dello studio di fattibilità condotto su 4.000 soggetti a rischio in Inghilterra (UKLS), il National Health System (NHS) ha stanziato quest'anno 70 milioni di sterline per un programma di sperimentazione dello screening polmonare, che recluterà 50.000 persone in 10 diversi centri, a copertura del territorio inglese.

Nell'ambito del programma Horizon 2020, l'IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano riceverà un finanziamento della Comunità Europea destinato alla messa a punto e validazione di tecniche ottimali di screening in soggetti ad alto rischio. In un consorzio che comprende sei paesi Europei, l'Italia si è impegnato a reclutare in due anni 10.000 forti fumatori (≥ 55 anni, ≥ 30 p/y), da inserire in uno studio randomizzato di 24.000 persone che avrà lo scopo di definire le metodiche ottimali per lo screening polmonare, associando le tecniche più avanzate di analisi radiomica della LDCT con i livelli di bio-marcatori nel sangue. Questo progetto multicentrico Europeo offre all'Italia l'opportunità di avviare in modo graduale e controllato lo screening polmonare, attraverso una rete di centri di riferimento che forniscano un'adeguata copertura del territorio, e al contempo un livello di qualità adeguato agli standard attualmente raggiunti nello screening di altri tumori (mammella, cervice, colon).

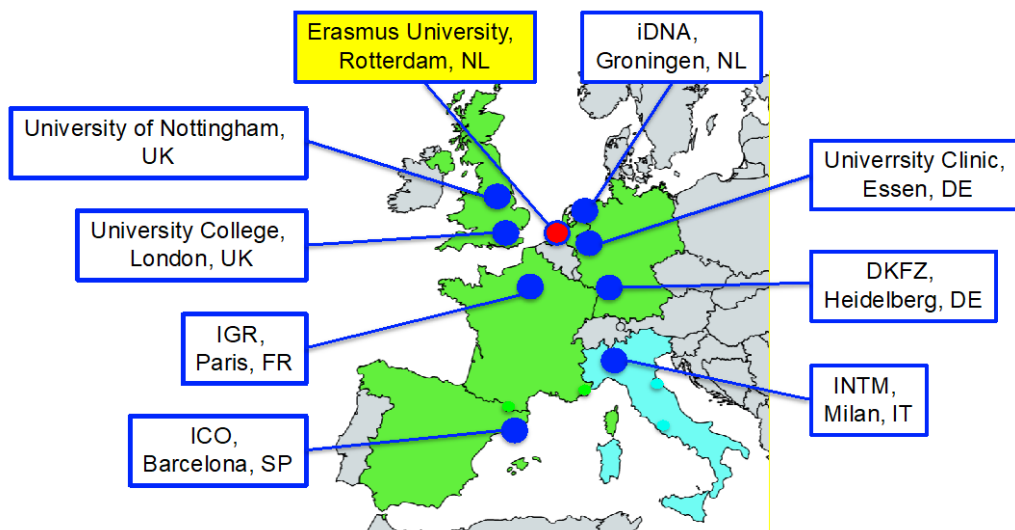
Considerato lo sviluppo aggressivo del carcinoma polmonare, le linee guida più recenti consigliano uno screening a intervalli annuali [12 e 13]. Tuttavia, ciò comporta un impatto economico molto gravoso a livello sia strumentale che lavorativo del personale radiologico.

Sono pertanto necessari protocolli di screening personalizzati, che permettano di ridurre il numero di esami CT senza influire sugli effetti benefici associati allo screening CT.

In questo contesto, la Rete Italiana per lo Screening Polmonare (RISP) costituisce un tassello fondamentale di un più ampio progetto europeo, 4-IN-THE-LUNG-RUN (4-iTLR), che recluterà 25.000 forti fumatori ad alto rischio, con lo scopo di migliorare l'efficacia dello screening CT a basse dosi (LDCT) per ridurre la mortalità per tumori polmonare, ma anche per apportare il suo potenziale benefico alla patologia polmonare cronica (BPCO) e alle malattie cardiovascolari.

Lo Studio europeo multicentrico randomizzato e controllato **4-IN-THE-LUNG-RUN (4-iTLR** "Towards **IN**dividually tailored **IN**vitations, screening **IN**tervals, and **IN**tegrated co-morbidity reducing strategies in lung cancer screening") si propone di migliorare l'efficacia dello screening polmonare con LDCT, intervenendo su tutti i potenziali fattori critici, che potrebbero limitarne l'applicazione su larga scala. Il progetto, finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del bando Horizon 2020 (H2020), vede la partecipazione di nove centri di ricerca appartenenti a sei paesi Europei (**Figura 1**). I partecipanti di Paesi Bassi, Germania, Spagna, Francia e Italia sono stati selezionati in base alla loro esperienza clinica in precedenti studi di screening del cancro del polmone (NELSON, LUSI, MILD e UKLS).

H2020 consorzio screening polmonare



OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO RISP

La Rete Italiana di Screening Polmonare (RISP) ha come **obiettivo strategico** quello di implementare su tutto il territorio nazionale un programma di screening del tumore polmonare con LDCT, attraverso una rete di centri ad elevata competenza clinica multidisciplinare, allo scopo di ottenere una significativa riduzione della mortalità per cancro polmonare nei forti fumatori, attraverso lo screening dei tumori polmonari con CT torace.

Un programma diagnosi precoce potrà aumentare della quota di pazienti sottoposti a resezione chirurgica per neoplasia in stadio iniziale, rispetto a quella attesa in una popolazione con le stesse caratteristiche di rischio, non sottoposta a screening.

Obiettivi specifici del RISP sono:

- messa a punto di un sistema di reclutamento dei candidati più idonei grazie alla collaborazione attiva dei medici di Medicina Generale, attraverso un data base condiviso che garantisca un flusso costante di informazioni, dall'esito della LDCT alle indagini supplementari e proposte terapeutiche;
- definizione del profilo di rischio individuale, basato sull'insieme dei dati epidemiologici e radiomici ottenuti al momento del primo esame LDCT: calcificazioni coronariche (CAC), danno polmonare (BPCO, enfisema, fibrosi), funzione respiratoria (FEV1), stato infiammatorio cronico (PCR) e immunitario (miRNA);
- identificazione dell'intensità ottimale di screening (intervallo LDCT) in funzione del rischio individuale, e valutazione del costo/beneficio di un intervallo più lungo (≥ 2 anni) bei soggetti a basso rischio;
- riduzione significativa della percentuale di fumatori nel gruppo ad alto rischio, per effetto dei dati biologici ottenuti con lo screening LDCT.
- miglioramento della performance globale dello screening attraverso l'uso prospettico e randomizzato di biomarcatori del danno da fumo (radiomici, funzionali, infiammatori, immunitari);

L'obiettivo generale dello studio Europeo è confrontare l'efficacia di due strategie di screening:

- Braccio standard: Gli individui in questo braccio riceveranno altri due esami CT dopo il primo screening, con un intervallo annuale (secondo linee guida)

- Braccio basato sul rischio: per gli individui con un risultato negativo del test di screening basale, sarà programmato un altro screening con un intervallo di due anni per dimostrare la **non inferiorità** della strategia di screening basata sul rischio (meno intensiva) rispetto allo screening annuale, in termini di incidenza del carcinoma polmonare allo stadio I/II.

Gli **obiettivi secondari** sono:

1. confrontare il tasso di tumori (stadio avanzato) tra i due bracci
2. valutare i tassi di cessazione del fumo tra gli individui che attualmente fumano all'interno della sperimentazione clinica tra i vari metodi per smettere di fumare e rispetto alla popolazione generale (per paese)
3. valutare i costi e il rapporto costi-efficacia dei due bracci
4. studiare il potenziale di stratificazione del rischio attraverso bio-marcatori

5. la validazione esterna e l'aggiornamento/estensione di vari modelli di previsione del rischio di cancro polmonare che incorporano i risultati dello screening LDCT in 4-iTLR, come il modello di nodulo NELSON per il rischio di cancro al polmone di 2 anni, il modello di Brock per noduli polmonari, il modello PLCO2012 e il modello LCRAT + CT [14-17].
6. sviluppare linee guida e programmi di formazione per lo screening LDCT e la gestione dei noduli polmonari
7. valutare ulteriormente le differenze tra sesso e genere nel rischio di cancro polmonare e nell'efficacia dello screening
8. descrivere la struttura socio-economica dei partecipanti alla sperimentazione e valutare la rappresentatività delle persone con livelli socioeconomici più bassi e l'equilibrio di genere.
9. confrontare e potenzialmente unire i risultati di 4-iTLR con altri studi europei sullo screening del cancro del polmone in corso, come SUMMIT, BIOMILD, SMILE e YESS.

L'ulteriore **obiettivo esplorativo** è:

Identificare nuovi biomarcatori di imaging delle "tre grandi malattie (B3)" (cancro polmonare, malattie cardiovascolari e bronchite cronica ostruttiva) che possono fornire spunti per il potenziale di futuri programmi di screening B3.

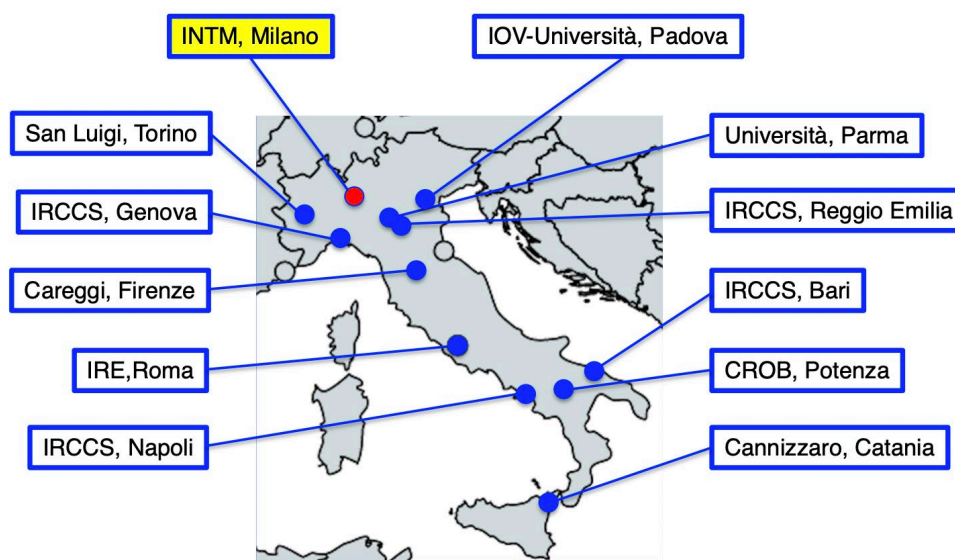
METODOLOGIA ADOTTATA

Il progetto RISP utilizzerà tutte le risorse informatiche, logistiche e organizzative messe a disposizione dal progetto Europeo **4-iTLR** per eseguire in modo standardizzato e scientificamente valutabile ognuna delle attività previste nel bando di finanziamento, ed in particolare:

- 1) il reclutamento e selezione dei candidati eleggibili attraverso la collaborazione attiva dei medici di Medicina Generale, un data base centralizzato, un call center nazionale e un sito web per la registrazione diretta on line;
- 2) la raccolta di tutti gli esami LDCT in un unico data base anonimizzato in ottemperanza ai requisiti legislativi vigenti;
- 3) il controllo sistematico della qualità tecnologica e aderenza agli standard internazionali di ciascun centro reclutatore;
- 4) la lettura automatizzata delle LDCT mediante CAD e supervisione centralizzata con seconda lettura da parte di un radiologo esperto (> 10 anni di screening polmonare), con invio al centro di reclutamento entro 10 giorni di una scheda di standard di valutazione dell'esame, che serva da supporto per il radiologo responsabile, nella fase iniziale della sperimentazione;
- 5) la raccolta di sangue e plasma (solo nei centri che aderiranno al programma biologico complementare della Biobanca, secondo i criteri descritti al punto 3.1.3);
- 6) lo svolgimento di corsi di formazione per tutto il personale coinvolto nello screening (tecnici di radiologia, radiologi, biologi, infermieri di ricerca, data manager, pneumologi e psicologi antifumo), con periodi di frequenza in centri di riferimento italiani o europei.

Centri partecipanti

I centri italiani che parteciperanno al progetto RISP sono IRCCS, centri Universitari o Aziende Ospedaliere e coprono gran parte del territorio nazionale (**Figura 2**).



Modalità di reclutamento in Italia

Il progetto RISP si propone di reclutare in Italia 10.000 soggetti ad alto rischio di mortalità per tumore del polmone, altri tumori e patologia cronica cardio-polmonare, di età ≥ 55 anni, forti fumatori attuali (≥ 30 pacchetti/anno) o ex da ≤ 10 anni, eleggibili a screening con LDCT torace annuale.

Criteri di inclusione

- Età compresa tra 55 e 75 anni
- Forte consumo di sigarette (≥ 30 pacchetti/anno)
- Fumatore attivo o ex- da ≤ 10 anni
- Assenza di tumori da almeno 5 anni
- Firma del consenso informato per l'arruolamento in studio e il trattamento dei dati personali

Criteri di esclusione

- Patologia cronica severa (ad esempio: grave insufficienza respiratoria e/o renale e/o epatica e/o cardiaca)
- Gravi problemi psichiatrici
- Abuso di alcool o altre sostanze (anche pregresso)

Randomizzazione e stratificazione

Gli individui saranno randomizzati (1:1) in due gruppi:

- gruppo A - Braccio standard: riceveranno altri due esami LDCT dopo il primo screening, con un intervallo annuale (secondo linee guida)

- gruppo B - Braccio basato sul rischio: gli individui con una LDCT basale negativa, ripeterà la LDCT di screening dopo due anni.

Tutti gli individui con un esame LDCT basale indeterminato o positivo saranno sottoposti ad ulteriori accertamenti per una potenziale diagnosi di cancro polmonare. Se sarà rilevato un tumore polmonare, riceveranno un trattamento. Se non verrà rilevato alcun tumore, proseguiranno lo screening con l'intervallo previsto dal loro braccio. Dati i risultati di precedenti studi di screening del cancro polmonare, prevediamo che il 90% di tutti gli individui abbia una LDCT basale negativa.

La randomizzazione sarà stratificata per centro e genere.

Coordinamento nazionale

La RISP si doterà di un centro di coordinamento nazionale che garantisca l'attuazione di tutte le funzioni previste nel contratto europeo, ed in particolare il monitoraggio del reclutamento,

della raccolta del consenso informato, delle modalità di esecuzione degli esami LDCT, della trasmissione di immagini e dati al data base centralizzato, delle procedure diagnostiche e terapeutiche generate dallo screening in tutti i centri partecipanti. L'attività di coordinamento impiegherà due data monitor dedicati alla RISP, che si occuperanno del controllo di qualità, con visite periodiche in ogni centro, e dei contatti con il coordinatore del consorzio europeo. Sarà costituito un Scientific Advisory Board, comprendente esperti nazionali ed europei in tutte le discipline rilevanti per lo screening polmonare.

Ogni centro dovrà identificare una o più figure professionali di riferimento per ognuno dei seguenti ruoli:

- 1) responsabile amministrativo (Direttore Generale)
- 2) responsabile scientifico (Direttore Scientifico IRCCS)
- 3) coordinatore dei medici generali (SIMG)
- 4) manager locale RISP
- 5) radiologo senior
- 6) radiologo junior
- 7) chirurgo toracico senior
- 8) chirurgo toracico junior
- 9) tecnico di radiologia
- 10) data manager (ICT)
- 11) segretaria
- 12) infermiera di ricerca (se è attiva una Biobanca)
- 13) patologo/biologo di riferimento

Ogni centro dovrà fornire i dati tecnici dello scanner che intende utilizzare, e dell'eventuale sistema automatico di lettura (CAD) disponibile. L'attività di screening radiologico (LDCT) potrà essere programmata in ogni centro con modalità specifiche, per ottimizzare l'impiego delle risorse umane e strumentali. Per raggiungere l'obiettivo globale di reclutamento di 800/1.000 casi con un costo sostenibile, è opportuno definire il numero minimo di esami settimanali a regime, che non dovrebbe essere inferiore a 30 LDCT.

A titolo di esempio, abbiamo proposto lo schema organizzativo ed il relativo piano di spesa utilizzato in INTM negli studi MILD, BIOMILD e SMILE, che hanno consentito di mantenere in screening periodico dal 2005 ad oggi più di 7.500 soggetti. Il protocollo operativo INTM prevedeva 50-60 LDCT settimanali, eseguite su un unico scanner nella giornata di sabato nella fascia oraria dalle 8.30 alle 12.30, per non compromettere l'attività di diagnostica clinica istituzionale, e ogni esame era associato a spirometria e prelievo del sangue.

A seguito della pandemia COVID-19, le operazioni di prevenzione e sanificazione della sala e della strumentazione tra un soggetto e l'altro, hanno necessariamente ridotto il numero di LDCT a 33-40 settimanali nella stessa fascia oraria dalle 8.30 alle 12.30. Inoltre la spirometria, impraticabile in era COVID-19 e post-COVID-19, non è un requisito del protocollo e sarà eventualmente sostituita con una doppia scansione LDCT (in fase inspiratoria ed espiratoria).

Se un centro decidesse di distribuire tale attività durante la settimana, con personale variabile nelle diverse giornate, dovrebbe garantire un adeguato controllo di qualità sulla raccolta dei dati epidemiologici e clinici, sulla standardizzazione di tutte le metodiche utilizzate, e sull'invio delle immagini LDCT anonimizzate (de-identificate) al data base centralizzato per la seconda lettura.

DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO

Una delle problematiche incontrate nei programmi di screening del cancro polmonare negli ultimi vent'anni è costituito dal processo di selezione dei candidati. Infatti, il reclutamento basato sulla richiesta volontaria di partecipazione allo screening tende a selezionare soggetti culturalmente molto motivati, di classe sociale più elevata, e con un rischio di tumore molto più basso, a parità di età e consumo di sigarette. D'altra parte, i soggetti a maggiore rischio di tumore polmonare manifestano una scarsa fiducia nelle possibilità di prevenzione e di cura efficace della malattia, offerte da una diagnosi in assenza di sintomi.

Il progetto RISP si propone di arruolare i soggetti che possono maggiormente beneficiare della diagnosi precoce attraverso il contributo dei medici di famiglia, che selezioneranno tra i loro assistiti i forti fumatori più idonei, per rischio individuale e caratteristiche cliniche.

La collaborazione attiva tra la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) e il progetto RISP rappresenta un elemento chiave per il successo del reclutamento, ma anche per implementare un programma di prevenzione integrata di tutte le patologie causate dal fumo.

DESCRIZIONE DEL PROGETTO E DELLE SUE FASI

Il progetto RISP è uno **studio prospettico multicentrico italiano**, che nasce nel contesto di un più grande programma Europeo, e si propone di reclutare in Italia, nell'arco di 18-24 mesi, 10.000 soggetti ad alto rischio di mortalità per tumore del polmone, ma anche per altri tumori e patologia cronica cardio-polmonare, di età ≥ 55 anni, forti fumatori attuali (≥ 30 pacchetti/anno) o ex da ≤ 10 anni, eleggibili a screening con TC torace annuale.

Arruolamento dei soggetti

Il progetto RISP si propone di arruolare i soggetti che possono maggiormente beneficiare della diagnosi precoce attraverso il coinvolgimento dei medici di famiglia, che selezioneranno tra i loro assistiti i forti fumatori più idonei per lo screening con LDCT torace.

Il reclutamento utilizzerà anche gli strumenti di comunicazione generale (stampa, social network, radio, televisione) per raccogliere tutti i volontari eleggibili a screening con LDCT.

I soggetti interessati a partecipare allo studio, potranno conoscere le finalità e caratteristiche dello studio accedendo ad un sito internet dedicato, inviando una mail o telefonando al numero verde, e utilizzare questi stessi strumenti per registrarsi. In questo modo verranno raccolti i dati anagrafiche e le informazioni essenziali per identificare i soggetti potenzialmente eleggibili.

I soggetti potenzialmente eleggibili, cioè coloro che soddisfano i criteri di eleggibilità riportati nel questionario di registrazione, riceveranno il modulo di consenso informato che, dopo un'accurata lettura, dovranno firmare e ritrasmettere al centro di registrazione via fax o mail.

Dopo la firma del consenso informato, i soggetti saranno invitati a compilare online un questionario relativo alle caratteristiche socio-economiche, anamnesi patologica, esposizione ad amianto, storia familiare di tumore, utilizzo di farmaci, abitudine al fumo, stato di salute e qualità della vita (*SF-12*), e saranno poi contattati dal personale del progetto per fissare il giorno dell'appuntamento per l'esame LDCT spirale del torace a basso dosaggio senza contrasto. Nei centri che aderiranno al programma di valutazione dei bio-marcatore, sarà eseguito anche il prelievo del sangue.

Centri partecipanti

I centri italiani che parteciperanno al progetto RISP sono IRCCS, centri Universitari o Aziende Ospedaliere e coprono gran parte del territorio nazionale (**Figura 2**).

Strategia del reclutamento Europeo e cronoprogramma

Il progetto Europeo **4-iTLR** prevede di arruolare 26.000 partecipanti in un periodo di 18 mesi. Cinque paesi arruoleranno in questo studio clinico: Paesi Bassi, Germania, Spagna, Francia e Italia. Del totale di 26.000 partecipanti, 10.000 dovranno essere reclutati in Italia attraverso il progetto RISP.

Cronoprogramma delle principali milestones:

Dopo aver ottenuto le autorizzazioni dalle autorità competenti e dai comitati etici nei diversi paesi Europei, lo studio si propone di adottare il seguente cronoprogramma:

- Primo paziente (o soggetto di studio), prima visita (FPFV): 6 mesi
- Ultimo paziente (o soggetto di studio), prima visita: 24 mesi
- Ultimo paziente (o soggetto di studio), ultima visita: 48 mesi
- Fine dello studio (incluso follow-up e analisi intermedia): 60 mesi

Impatto della della pandemia da COVID-19

La data di inizio del progetto Europeo **4-iTLR** e del RISP era inizialmente programmata per il primo gennaio 2020.

L'esplosione della pandemia da COVID-19 ha interrotto in tutta Europa ogni programma di screening oncologico, a partire dal marzo 2020.

La successiva negoziazione con la Comunità Europea, ha ottenuto uno spostamento di 12 mesi, con un ipotetica fase di inizio dello studio al gennaio 2021.

Questa nuova data di partenza dovrà essere valutata alla luce dell'evoluzione della pandemia nella seconda metà del 2020.

COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE

I costi generali del progetto Europeo, relativi al reclutamento dei candidati allo screening, messa a punto del sistema di registrazione dei dati digitali generati dalla LDCT torace, controllo di qualità dell'esame CT, seconda lettura centralizzata delle immagini, gestione del data base clinico multicentrico e multi-nazionale, sono garantiti dal finanziamento ottenuto dal progetto **4-iTLR**, nell'ambito del Bando H2020.

I fondi H2020 non coprono tuttavia le spese di avvio e conduzione operativa dello screening LDCT in tutti i centri italiani che parteciperanno al RISP.

Il Ministero della Salute ha espresso la sua disponibilità a finanziare il progetto RISP per tutti gli IRCCS attraverso i fondi di Alleanza Contro il Cancro (ACC). Per quanto riguarda i centri Universitari o Aziende Ospedaliere non IRCCS, il Ministero della Salute e le autorità sanitarie regionali stanno valutando una modalità di rimborso analoga a quella dello screening mammografico.

Piano di spesa stimato

Abbiamo prodotto una stima dei costi, basata su quindici anni di screening LDCT all'Istituto Tumori di Milano in era pre-COVID-19. Negli screening MILD, BIOMILD e SMILE, condotti all'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano su oltre 7.500 volontari, le CT sono state eseguite il sabato mattina: 50 LDCT in media, nella fascia oraria 8.30 - 12.30.

Nella nostra esperienza, i costi operativi dello screening con un regime minimo di 50 esami per ogni sabato, sono risultati inferiori a 50€ per singolo esame LDCT.

Le variazioni del piano di spesa previste per la fase post-COVID-19 sono le seguenti:

1. la pandemia COVID-19 ha imposto restrizioni preventive per la sicurezza dei soggetti e degli operatori sanitari tali da ridurre il numero di LDCT settimanali del 35% (es. da 50-60 a 33-40).
2. per mantenere invariato il numero totale di screening in era post-COVID-19 è necessario incrementare le ore del personale di radiologia, infermieristico e di ricerca, e i costi indiretti.
3. l'incremento dei costi è stato stimato pari al 35%.

Dettaglio dei costi per ogni soggetto:

	Pre-COVID-19	Post-COVID-19
LDCT Screening	40€	
Radiologo junior	15	20,25
Tecnico di radiologia	10*	13,50
Segretaria	10	13,50
Costi indiretti (ammortamento, computer, luce ecc.)	5	6,75

Il tecnico di radiologia potrà essere pagato con due modalità contrattuali:

- con contratto di collaborazione professionale: 10€/CT
- con contratto a tempo indeterminato/determinato: 13,6€/CT (10 + 2,5 oneri sociali + 0,85 Irap)

Schema organizzativo e logistico

Sono stati individuati i seguenti locali:

- Sala d'attesa;
- Stanza per accettazione dotata di computer (*Ufficio*);
- Stanza di preparazione alla TAC per esecuzione prelievo sangue se previsto;
- Stanza LDCT (*Sala esami- Sala comandi - Filtro*);
- N. 2 Spogliatoi;
- Servizi igienici;

Per raggiungere i locali dedicati allo studio, i volontari seguono un percorso segnaletico che dalla Hall dell'Istituto conduce al piano -1, dove si svolge lo screening.

Oltre a questi locali, INT ha dedicato uno spazio alla conservazione dei documenti relativi ai volontari (es. consensi informati) in armadi chiusi a chiave.

RISULTATI ATTESI

Il progetto RISP contribuirà a ridurre la mortalità per tumore polmonare, e potenzialmente anche per altre patologie causate dal fumo, mettendo a punto un sistema di diagnosi precoce che utilizza la LDCT torace con periodicità variabile, sulla base del rischio individuale di ogni soggetto.

La rete di centri di alta specialità e un sistema informatico di ultima generazione, offriranno a tutti i candidati idonei un servizio di eccellente qualità, gratuito e disponibile in ogni regione.

I risultati della sperimentazione clinica randomizzata, permetteranno di validare un protocollo di screening personalizzato, con intervalli variabili tra una LDCT e la successiva, sulla base del rischio individuale, riducendo i costi a lungo termine dello screening.

Il progetto RISP integrerà l'intervento di diagnosi precoce con un programma di prevenzione farmacologica, che aiuti a smettere di fumare soprattutto i soggetti a maggiore rischio.

L'integrazione dei medici di medicina generale nel progetto RISP è un ulteriore elemento di innovazione e verifica dei risultati raggiunti, anche in termini di efficacia di un intervento preventivo sul territorio.

Infine, il progetto RISP potrebbe fornire un utile contributo nel monitoraggio della pandemia da COVID-19, attraverso un rilievo sistematico dell'anamnesi individuale (sintomi, contatti, test serologici, tamponi) e della sua correlazione con l'esito della LDCT torace, identificando la frequenza e severità delle complicanze polmonari a lungo termine del COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2224-2260.
2. WHO. WHO report on the global tobacco epidemic, 2019. Offer help on the Global Tobacco Epidemic. https://www.who.int/tobacco/global_report/en/
3. AIRC. Fumo: le domande più frequenti. Perché si insiste tanto sui rischi del fumo? 2020 <https://www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/il-fumo/fumo-le-domande-piu-frequenti>
4. IARC. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100E. A review of human carcinogens - Personal habits and indoor combustions. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E.pdf>. Lyon, France, 2012.
5. Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità. Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo. Guida breve per la realizzazione degli interventi. http://www.iss.it/binary/fumo/cont/linee_guida_brevi_2008.pdf. 2008.
6. Lugo A, Ascitto R, Pacifici R et al. Smoking in Italy 2013-2014, with a focus on the young. *Tumori* 2015; 101: 529-534.
7. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011 August 4;365(5):395-409.
8. de Koning HJ, van der Aalst CM, Ten HK, Oudkerk M. Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. *J.Thorac.Oncol.* S185. 2018. Ref Type: Abstract
9. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol.* 2019 Jul 1;30(7):1162-1169.
10. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
11. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(6): 503-13.
12. Moyer VA, on behalf of the USPSTF. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine* 2014; 160(5): 330-8.
13. Crosbie PA, Balata H, Evison M, et al. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community-based 'Lung Health Check' pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax* 2018.
14. Tammemagi MC, Ten Haaf K, Toumazis I, et al. Development and Validation of a Multivariable Lung Cancer Risk Prediction Model That Includes Low-Dose Computed

- Tomography Screening Results: A Secondary Analysis of Data From the National Lung Screening Trial. *JAMA Netw Open* 2019; 2(3): e190204.
15. Robbins HA, Chaturvedi AK, Berg CD, Cheung LC, Katki HA. Identification of candidates for longer lung cancer screening intervals following a negative low-dose computed tomography result. 2019.
 16. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *The Lancet Oncology* 2014; 15(12): 1332-41.
 17. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(10): 910-9.

